



Please Click here to view the drawing

Korean FullDoc.

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020020069440 A

(43)Date of publication of application: 04.09.2002

(21)Application number: 1020010009743

(22)Date of filing: 26.02.2001

(71)Applicant: HAN MI PHARM. IND. CO., LTD.

(72)Inventor:
 JANG, YEONG GIL
 KIM, CHEOL GYEONG
 KIM, HONG SEON
 LEE, GWAN SUN
 LEE, JAE HEON
 PARK, CHEOL HYEON
 PARK, GA SEUNG

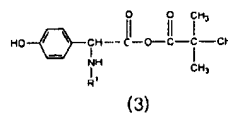
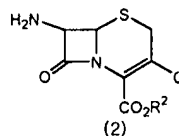
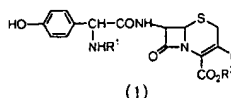
(51)Int. Cl. C07D 501 /04

(54) PROCESS FOR THE PREPARATION OF CEPHALOSPORIN COMPOUND BY USING 4-HYDROXYPHENYLGLYCINE ANHYDRIDES

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided is a process for the preparation of a cephalosporin compound of the formula(1) in high purity and yield by using 4-hydroxyphenylglycine anhydrides. CONSTITUTION: The process for the preparation of a cephalosporin compound is characterized by reacting a cephem compound of the formula(2) and 4-hydroxyphenylglycine anhydride of the formula(3) at 0-50 deg.C, wherein the equivalent ratio of the cephem compound of the formula(2) to the 4-hydroxyphenylglycine anhydride of the formula(3) is 1.0:1.0-2.0 or 1.0-2.0:1.0.

copyright KIPO 2003



Legal Status

Date of request for an examination (20010226)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20030728)

Patent registration number (1004046850000)

Date of registration (20031027)

Number of opposition against the grant of a patent ()

Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

BEST AVAILABLE COPY

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.
C07D 501/04

(11) 공개번호
(43) 공개일자

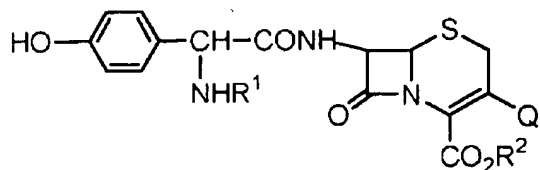
특2002-0069440
2002년 09월 04일

(21) 출원번호	10-2001-0009743
(22) 출원일자	2001년 02월 26일
(71) 출원인	한미약품공업 주식회사 대한민국 445-913 경기 화성군 팔탄면 하저리 893-5
(72) 발명자	이관순 대한민국 138-160 서울특별시 송파구 가락동 국민동아파트 2-806 이재현 대한민국 449-840 경기도 용인시 수지구 용덕천신정마을 5-1 블록 상록아파트 611-1201 장영길 대한민국 138-180 서울특별시 송파구 상전동 34-4 김홍선 대한민국 131-121 서울특별시 중랑구 중화1동 290-30 박철현 대한민국 463-911 경기도 성남시 분당구 정자동(한솔마을)주공 5단지 511-1005 박가승 대한민국 411-314 경기도 고양시 일산구 일산4동 1273-12 김철경 대한민국 472-900 경기도 남양주시 와부읍 덕소리 111-1 주공 2차 아파트 204-402
(74) 대리인	이현실 장성구
(77) 심사청구	있음
(54) 출원명	4-히드록시페닐글리신 무수물을 이용한 세팔로스포린 화합물의 제조방법

요약

본 발명은 4-히드록시페닐글리신 무수물을 이용한 하기 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조방법에 관한 것으로, 세펩 화합물과 4-히드록시페닐글리신 무수물을 반응시키는 것을 포함하는 본 발명의 방법에 따르면 화학식 1의 세팔로스포린 화합물을 고수율 및 고순도로 용이하게 제조할 수 있다.

화학식 1



상기 식에서,

R¹은 수소 또는 아미노 보호기를 의미하고,

R²는 수소 또는 카르복시 보호기를 의미하고,

Q는 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 를 의미한다.

명세서

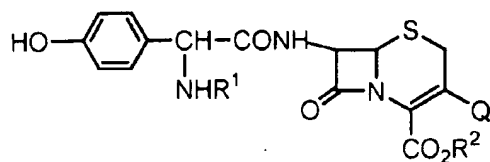
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 4-히드록시페닐글리신 무수물을 이용한 하기 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1



상기 식에서,

R¹은 수소 또는 아미노 보호기를 의미하고,

R²는 수소 또는 카르복시 보호기를 의미하고,

Q는 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 를 의미한다.

경구용 세팔로스포린계 항생제인 세파트리진, 세파드록실 또는 세프프로질은 일반적으로 4-히드록시페닐글리신을 반응성 무수물로 전환시킨 다음 β-락탐핵의 아미노기와 아실화 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 4,520,022 호 및 제 4,699,979 호에는 4-히드록시페닐글리신의 아미노기를 보호한 상태에서 디시클로헥실카보디이미드를 촉합제로 사용하여 세펩 화합물과 반응시킴으로써 수득된 산물의 보호기를 제거하여 최종적으로 세프프로질을 수득하는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법에서 사용되는 디시클로헥실카보디이미드는 물에 민감하여 반응 진행 중 무수 상태를 유지시켜야 하는 어려움이 있으며, 특히, 아실화 반응 후 생성된 디시클로헥실우레아를 효과적으로 제거하기가 매우 어려워 얻어진 산물의 순도가 떨어지므로 이를 해결하기 위한 별도의 정제공정이 필요하다는 문제점이 있다.

한편, 미국 특허 제 4,694,079 호, 제 3,970,651 호, 제 3,985,747 호 및 제 4,160,863 호, 및 영국 특허 제 1,532,682 호 등에는 우선, 4-히드록시페닐글리신을 포스겐과 반응시켜 무수물 상태로 얻고 이에 염화수소 가스를 가하여 반응성 무수물인 4-히드록시페닐글리신 염화물 염산염을 합성한 다음 세펩 화합물과 반응시킴으로써 세파트리진, 세파드록실 또는 세프프로질을 수득하는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법에서는 매우 위험한 유독가스인 포스겐 및 염화수소 가스를 사용하므로 대량 반응시 안전성 측면에서 각별한 주의가 요구되며, 특히 독극물인 포스겐의 사용을 위해 별도의 장치나 설비가 요구된다는 어려움이 있을 뿐만 아니라 이의 사용 자체도 극히 제한적이라는 문제점이 있다.

또한, 국제 특허출원 제 PCT/US97/12181 호(WO 98/04732)에는 4-히드록시페닐글리신을 에틸헨글리콜과 반응시켜 에스테르를 합성한 다음 아실라제(acylase) 중에서 세펩 화합물과 반응시켜 세프프로질을 합성하는 방법이 개시되어 있으나, 이 방법에서는 고가의 효소를 과량 사용하여야 되므로 제조원가를 낮추기가 매우 어렵고, 반응 부피도 무척 커서 대량생산하는데 어려움이 있다는 문제점이 있다.

또한, 영국 특허 제 1,240,687 호에는 아미노기가 보호된 4-히드록시페닐글리신을 에틸 클로로포르메이트와 반응시켜 카보네이트 구조의 산 무수물을 제조한 다음 이를 따로 분리하지 않고 직접 세펩 화합물과 아실화 반응시키는 방법이 개시되어 있는데, 이 방법은 수율이 30 내지 40%로서 낮고, 특히 반응산물의 순도가 떨어져서 별도의 정제공정을 거쳐야 된다는 문제점이 있다.

이에 본 발명자들은 전술한 문제점을 해결하기 위한 연구를 계속한 결과, 화학식 3의 구조를 갖는 4-히드록시페닐글리신 무수물을 이용함으로써 경구용 세팔로스포린계 화합물을 고수율 및 고순도로 보다 간편하게 제조할 수 있게 되어 본 발명을 완성하게 되었다.

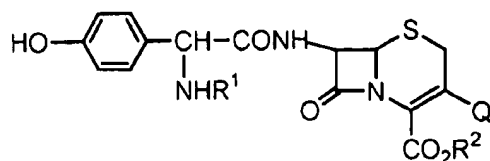
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 경구용 세팔로스포린 화합물의 개선된 제조방법을 제공하는 것이다.

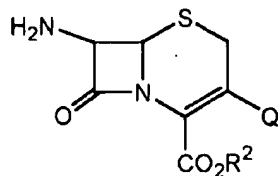
발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라 본 발명에서는, 하기 화학식 2의 세펩 화합물과 하기 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조방법을 제공한다:

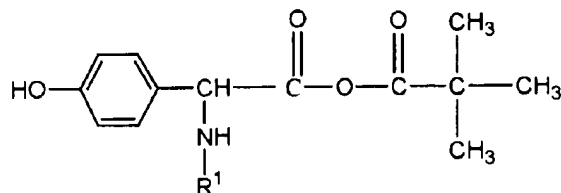
화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기 식에서,

R¹은 수소 또는 아미노 보호기를 의미하고,

R²은 수소 또는 카르복시 보호기를 의미하고,

Q는 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 를 의미한다.

이하 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명의 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조에 사용되는 화학식 2의 세펴 화합물은 미국 특허 제 3,867,380 호, 제 3,489,752 호 및 제 4,520,022 호에 개시된 제조방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다.

한편, 4-히드록시페닐글리신 무수물은 4-히드록시페닐글리신을 피발로일 할로겐화물과 반응시킴으로써 제조할 수 있는 것으로, 이는 본 발명자들의 동일자 특허 출원(발명의 명칭: 4-히드록시페닐글리신 무수물 및 이의 제조방법)을 참조하여 용이하게 제조할 수 있다.

본 발명의 화학식 1의 세팔로스포린 화합물은, 화학식 2의 세펴 화합물과 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 적절한 용매에 혼합하여 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 화학식 1에서 아미노기는 통상적인 보호그룹으로 보호할 수 있는데, 여기서 통상적인 보호그룹이란 세팔로스포린계 화합물에서 관례적으로 사용되는 종류의 보호그룹을 의미하는 것으로, 기술적으로 잘 알려진 포말, 아세탈, 클로로아세탈, 벤질, 벤질리덴, 살리실리덴, 디페닐메탈, 트리페닐메탈, 트리클로로에톡시카보닐, 테트라히드로피라닐, t-부톡시카보닐 또는 카보벤질옥시 등이 포함되며, 이 중 특히 산 처리에 의해 쉽게 제거될 수 있는 t-부톡시카보닐이 가장 바람직하다. 또한, 카르복시 보호기에는 메틸, t-부탈 등과 같은 알킬 에스테르, 메톡시메탈 같은 알콕시알킬 에스테르, 메틸티오메탈 등과 같은 알킬티오알킬 에스테르, 2,2,2-트리클로로에탈 등과 같은 할로알킬 에스테르 또는 벤질, p-메톡시벤질, 디페닐메탈등과 같은 아르알킬 에스테르 등이 포함되며, 이 중 제조원가가 저렴하고 산으로 용이하게 제거될 수 있는 p-메톡시벤질이 가장 바람직하다.

상기 반응에서, 화학식 2의 세펴 화합물 1.0 당량에 대한 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 무수물의 양은 1.0 내지 2.0당량, 바람직하게는 1.2 내지 1.5당량이며, 적절한 용매로는 메틸렌 클로리드, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 1,4-디옥산 및 테트라히드로퓨란으로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 2종 이상의 혼합물이 있으며, 이 중 아세트니트릴이 가장 바람직하다. 용매의 사용량은 화학식 2의 세펴 화합물을 기준으로 5 내지 20 배(부피/중량), 바람직하게는 10 내지 15 배(부피/중량)이다.

상기 반응은 산 또는 염기를 첨가하지 않은 상태에서도 빠른 속도로 진행되어 아실화 반응이 완결되며, 부반응물이 생성되지 않고 선택적으로 반응이 진행된다.

본 발명의 방법에서 반응온도는 0 내지 50℃, 특히 15 내지 30℃가 바람직하며, 반응 완결에 소요되는 시간은 반응온도, 산의 종류 및 산의 사용량에 따라 변할 수 있으나, 대략 3 내지 6 시간이면 충분하다.

본 발명의 방법은 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 사용하는데 가장 큰 특징이 있는 것으로서, 산 또는 염기를 첨가하지 않고도 빠른 시간내에 아실화 반응이 완결되며, 부산물물이 생성되지 않고 선택적으로 반응이 진행되어 세팔로스포린계 항생제인 세파트리진, 세파드록실 또는 세프프로질을 고순도 및 고수율로 수득할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

제조예 : 피발로일 t-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세테이트(화학식 3의 화합물)의 제조

(단계 1) t-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세트산의 제조

4-히드록시페닐글리신 33.4g(0.20몰)을 메탄올 340ml에 섞은 후 트리에틸아민 41ml(0.294몰)를 가한 다음, 약 40℃까지 승온시켰다. 이 때 현탁액이 점차 투명해지는데, 이 상태로 1시간 동안 교반하였다. 이어서 온도를 상온으로 낮춘 다음 감압 증류하여 용매를 제거하고 에틸 아세테이트 400ml 및 물 100ml를 가하였다. 5% HCl 용액으로 pH를 3.0 내외로 맞춘 다음 에틸 아세테이트 층을 분리한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 이어서, 반응물을 여과하고 여액을 감압 증류하여 용매를 제거하고 잔사에 벤젠 200ml를 가하여 30분간 교반하였다. 석출된 결정물을 여과하고 벤젠으로 세척한 다음 진공 건조하여 백색의 목적 화합물 45.8g(수율:86%)을 수득하였다.

H-NMR(δ , DMSO- d_6) : 1.37(9H, s, -OC(CH₃)₃), 4.94(1H, d, 8.0Hz, -CH), 6.69(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.16(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 9.42(1H, brs, NH), 12.57(1H, brs, COOH)

(단계 2) 피발로일 t-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세테이트의 제조

단계 1에서 제조된 t-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세트산 26.7g(0.10몰)을 30ml의 N,N-디메틸포름아미드와 100ml의 메틸렌 클로라이드의 혼합용매에 가하고 0℃까지 냉각시켰다. 이 반응액에 트리에틸아민 14.6ml(0.105몰)를 가하고 10분 동안 교반한 후 피발로일 클로리드 12.9ml(0.105몰)와 메틸렌 클로리드 70ml를 혼합한 용액을 반응온도가 5℃ 이상 상승하지 않도록 주의하면서 20분 동안 점적하였다. 이어서, 0℃에서 30분간 교반하고 유기층을 물로 100ml 씩 3회 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 여액을 감압 증류한 다음, 진공 건조하여 백색 고체의 목적 화합물 31.6g(수율:95%)을 수득하였다.

H-NMR(δ , DMSO- d_6) : 1.08(9H, s, 피발로일 C(CH₃)₃), 1.38(9H, s, -OC(CH₃)₃), 5.20(1H,

d, 7.5Hz, -CH), 6.74(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.24(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.86(1H, d, 7.4Hz, -NH), 9.56(1H, s, -OH)

IR(Cm⁻¹, KBr) : 3451, 2980, 1804, 1701, 1513, 1173, 1055, 1021, 953, 566

실시예 1 : p-메톡시벤질 7β-[D-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-2-(p-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펴-4-카르복실레이트의 제조

p-메톡시벤질 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세펴-4-카복실레이트 염산염 2.0g(5.04밀리몰)을 에틸 아세테이트 40ml와 물 40ml에 용해시키고 포화중성 용액을 가해 pH를 3.3에 맞추었다. 유기층을 분리하고 무수 마그네슘으로 건조한 후 다시 감압 증류하였다. 오일 상태의 잔사에 아세토니트릴 40ml를 가하고 실시예 1에서 제조된 피발로일 t-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세테이트 1.77g(5.04밀리몰)을 혼합한 다음 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 증류하여 아세토니트릴을 제거하고 에틸 아세테이트 40ml와 물 40ml를 가한 다음, 유기층을 분리하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 여과하고 여액을 다시 감압 증류하였다. 잔사에 메탄올 10ml를 가해 결정화하고 30분 동안 교반한 다음 석출된 결정을 여과하여 미백색의 목적 화합물 2.82g(수율:89%)을 수득하였다.

H-NMR(δ , DMSO- d_6) : 1.37(9H, s, -OC(CH₃)₃), 1.47(3Hx10/11, d, 6.8Hz, Z-CH

₃), 1.74(3Hx1/11, d, 5.7Hz, E-CH₃), 3.74(3H, s, -OCH₃), 5.02~5.19(4H, m, -CO₂CH₂

CH-, 6-H), 5.53~5.60(1H, m, 비닐 H), 5.08~5.72(1H, m, 7-H), 6.01(1H, d, 11.3Hz, 비닐 H), 6.65(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 6.91(2H, d, 8.6Hz, 벤젠 환-H), 7.19(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.34(2H, d, 8.6Hz, 벤젠 환-H), 9.03(1H, d, 8.4Hz, -NH), 9.34(1H, s, -OH)

실시예 2 : 7β-[D-2-아미노-2-(p-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펴-4-카르복실산(세프프로질)의 제조

p-메톡시벤질 7β-[D-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-2-(p-히드록시페닐)아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펴-4-카르복실레이트 10g(16.4밀리몰)을 트리플로로아세트산 100ml에 가하고 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 5 내지 10℃를 유지하면서 이소프로필에테르 200ml를 적가하였다. 석출된 고체를 여과하고 이소프로필에테르 100ml로 세척한 후 방산 진공 건조하여 수득한 미황색 고체를 메탄올 25ml에 현탁시키고 에틸 아세테이트 350ml에 용해시킨 나트륨 2-에틸헥사노에이트 5.45g(32.8밀리몰)을 가하여 1시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 에틸 아세테이트 100ml로 세척한 다음 진공 건조하여 수득한 세프프로질 나트륨을 증류수 30ml에 용해시키고 1N-염산을 서서히 적가하며 pH를 3.5~3.7로 맞추었다. 이어서 30분 동안 교반하고 0℃로 냉각한 다음 30분 더 교반하고 석출된 고체를 여과하였다. 이어서 냉각시킨 물 5ml로 세척하고 진공 건조하여 미황색의 목적 화합물 5.41g(수율:81%)을 수득하였다.

H-NMR(δ , D₂O+Na₂CO₃) : 1.73(3Hx10/11, d, 6.5Hz, Z-CH₃), 1.87(3Hx1/11, d, 6.0Hz,

E-CH₃), 3.27~3.60(2H, m, 2-H), 5.13~5.18(1H, d, 4.5Hz, 6-H), 5.22(1H, s, CHCO), 5.53~6.03(1H, m, 비닐 H), 5.73(1H, d, 4.5Hz, 7-H), 6.01(1H, d, 11Hz, 비닐 H), 6.98(2H, d, 9.0Hz, 벤젠 환-H), 7.41(2H, d, 8.8Hz, 벤젠 환-H), 9.53(1H, d, 8.4Hz, -NH)

발명의 효과

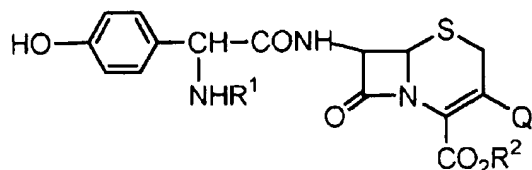
본 발명의 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 이용한 세팔로스포린계 화합물의 제조방법에 따르면, 산 또는 염기를 첨가하지 않고도 빠른 시간내에 아실화 반응이-- 완결되며, 부반응물이 생성되지 않고 선택적으로 반응이 진행되어 화학식 1의 세팔로스포린 화합물을 고순도 및 고수율로 수득할 수 있다.

(57) 청구의 범위

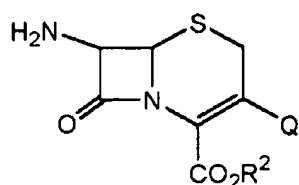
청구항 1.

하기 화학식 2의 세펴 화합물과 하기 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 세팔로스포린 화합물의 제조방법:

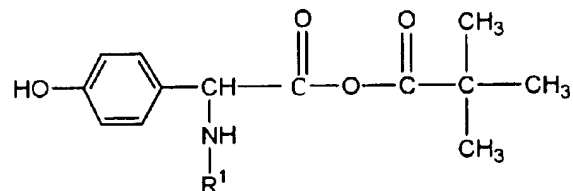
화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기 식에서,

R^1 은 수소 또는 아미노 보호기를 의미하고,

R^2 은 수소 또는 카르복시 보호기를 의미하고,

Q는 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 를 의미한다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

화학식 2의 세펴 화합물 1.0 당량에 대하여 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 1.0 내지 2.0당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 화학식 2의 세펴 화합물 1.0 당량에 대하여 1.2 내지 1.5당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

상기 반응을 0 내지 50℃에서 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.